Immune Network Vol. 1, No. 2, 2001

Review

노화의 기전과 예방

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

김 재 식

Mechanism of aging and prevention

Jay Sik Kim

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine, Taegu, Korea

Aging is a senescence and defined as a normal physiologic and structural alterations in almost all organ systems with age. As Leonard Hayflick, one of the first gerontologists to propose a theory of biologic aging, indicated that a theory of aging or longevity satisfies the changes of above conditions to be universal, progressive, intrinsic and deleterious. Although a number of theories have been proposed, it is now clear that cell aging (cell senescence) is multifactorial. No single mechanism can account for the many varied manifestations of biological aging. Many theories have been proposed in attempt to understand and explain the process of aging. Aging is effected in individual by genetic factors, diet, social conditions, and the occurrence of age-related diseases as diabetes, hypertension, and arthritis. It involves an endogenous molecular program of cellular senescence as well as continuous exposure throughout life to adverse exogenous influences, leading to progressive infringement on the cell's survivability so called wear and tear. So we could say the basic mechanism of aging depends on the irreversible and universal processes at cellular and molecular level. The immediate cause of these changes is probably an interference in the function of cell's macromolecules-DNA, RNA, and cell proteins-and in the flow of information between these macromolecules. The crucial questions, unanswered at present, concerns what causes these changes in truth. Common theories of aging are able to classify as followings for the easy comprehension. 1. Biological, 1) molecular theories - a. error theory, b. programmed aging theory, c. somatic mutation theory, d. transcription theory, e. run-out-of program theory, 2) cellular theories - a. wear and tear theory, b. cross-link theory, c. clinker theory, d. free radical theory, e. waste product theory, 3) system level theory-a. immunologic/autoimmune theory, 4) others - a. telomere theory, b. rate of living theory, c. stress theory, etc. Prevention of aging is theoretically depending on the cause or theory of aging. However no single theory is available and no definite method of delaying the aging process is possible by this moment. The most popular action is anti-oxidant therapy using vitamin E and C, melatonin and DHEA, etc. Another proposal for the reverse of life-span is TCP-17 and IL-16 administration from the mouse bone marrow B cell line study for the immunoglobulin VDJ rearrangement with RAG-1 and RAG-2. Recently conclusional suggestion for the extending of maximum life-span thought to be the calory restriction.

Key Words: aging mechanism, senescence, aging theory, programmed theory, free radical theory, telomere theory, anti-oxidant therapy, calory restriction, TCP-17, IL-16, RAG-1, RAG-2

책임저자 :김재식, 경북대학교병원 임상병리과
700-721 **대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지,**
Tel: (053) 420-5291, Fax: (053) 426-3367
E-mail: jskim@kyungpook.ac.kr

서 론

인간은 다른 생물과 마찬가지로 태어나서 성장하고

노화(老化, aging)하여 결국 죽는다. 최신판 Dorland 의학사전에 보면 노화는 질병이나 사고로 인한 것이 아니라 시간의 경과에 따라 나이를 먹으면 결국 죽는 확률이 증가하는 현상으로서 생체의 구조가 점차적으로 변하는 것이라고 되어 있다. 생리학 교과서에는 노화는 환경적인 스트레스에 반응하여 실제로 모든 장기계통과 생체의 항상성 조절능력에 있어 나타나서 점차적으로 장애(障碍, deterioration)가 일어나는 생리학적인 현상이라고 되어 있다(1, 2).

노화는 세포분열횟수의 감소와 세포사의 증가, 그리고 남아 있는 세포의 기능이상 등으로 인하여 복합적으로 생기는 세포 수의 감소와 관계가 있다. 다른 표현으로 해 보면, 노화는 보편적이고 불가피한 노쇠(senescence)현상으로 정상적인 생리학적 과정이다.

최초의 노인학자인 Leonard Hayflick는 종의 모든 생물에 있어서 명령에 의한 영향을 미치는 노화학설 또는 장수는 연령에 의한 네 가지 특징, 즉 1) universal, 2) progressive, 3) intrinsic, 4) deleterious한 변화를 설명할 수 있어야 한다고 강조하였다. 지금까지 많은 학설들이 제시되었지만 노화라는 것은 궁극적으로 세포의 노화(cell senescence)로 보이며 그 기전이 한 두 가지가 아니고 여러 가지라는 것이 분명해졌다(3). 노화는 개체에 있어서 유전인자, 식이, 사회적 조건과 당뇨병 및 관절염 등과 같은 노화 관련 질병의 발생에 의하여 영향을 받는다. 즉 일생동안 반대적으로 작용하는 지속적인 외부노출로 인한 영향과 함께 세포노화의 내인성 분자 프로그램에 의하여 일어난다고 할 수 있다(4). 이러한 변화의 직접적인 원인은 결국 마크로몰레큘(macromolecule)인 세포의 DNA, RNA와 세포단백질의 기능적 장애와 이들 물질 사이의 정보교환의 장애에 인한다고 볼 수 있다(5).

노화기전(aging mechanism)의 분류

노화기전의 분류는 학자에 따라 학설이 다양하고 복잡하여 분류의 기준을 통일하기가 매우 곤란하다. 생물학적 및 정신사회학적 노화학설로 크게 두가지로 나눌 수 있으나 보통 생체 자체를 대상으로 하는 생물학적인 분류를 의미한다(6).

생물학적인 주요 노화기전, 즉 노화설의 한가지 예를 들어보면 다음과 같다.

1. **과오설** (error theory)(7)

유전자 자체나 유전정보에 따르는 오류로 유전자 DNA의 복제 장애와 수복 과정의 장애가 일어나며, 체내 단백질 결합성 이상을 초래하여 catastrope가 발생된다고 본다.

2. **체세포돌연변이설** (somatic mutation theory)(8)

체세포의 돌연변이가 장기간 계속되면 축적이 되어 세포에 기능장애를 초래하게 되어 체세포의 노화가 일어난다는 설이다.

3. **전사변경설** (transcription theory)(6)

체세포간의 전사 및 번역 부전(failure)과 RNA 또는 관련 효소의 기능부전으로 인한다는 학설이다.

4. **예정설** (programmed senescence theory)(7)

유전설이라고도 하며 이 학설은 예정된 프로그램에 따른 비가역적변화의 경과를 거치면서 체내 단백 합성, DNA의 복제 및 T 세포 기능 등이 유전학적으로 규정된다고 하는 설로서 Hayflick(9)의 섬유아세포 분열횟수 규정과 합치되는 이론이나 직접적인 수명 규정 유전자나 유전자군이 있는지는 앞으로의 더 연구가 기대가 된다. 이 학설과 관련하여 소위 생물시계(biological clock) 설과도 같다고 할 수 있다. 저온요법이나 식이 조절법 등으로 지연시킬 수 있으나 분열횟수는 불가능하다(6).

5. **프로그램 소멸설**(run-out of program theory)(10)

특정한 세포분열횟수와 수명을 유지할 수 있는 능력을 가지고 있다는 설이다. 종들 사이와 남녀간의 수명차이를 보이는 근거가 될 수 있다.

6. **대사 산물 축적설** (waste product theory)(11)

노화 색소설이라고도 불리우며, 노화색소로 불리는 일종의 노폐물인 lipofuscin 등의 세포내 축적에 의하여 세포기능에 장애를 나타내어 노화가 일어난다는 학설로서, 90세 노인의 심장세포의 10%를 차지해도 괜찮은 점으로 봐서 신빙성이 적다. 또 이것은 모든 세포에 보편적으로 나타나는 현상이 아니고 아직 어떻게 세포기능을 저하시키는지 불명이다.

7. **소모학설** (wear and tear theory)(12)

계속적인 또는 과잉사용으로 인한 DNA쇄와 DNA 단백질결합의 결함에 의해 노화가 발생한다는 설이다.

8. **교차결합학설** (cross- linkage theory)(6, 7)

세포의 지질, 단백질, 함수탄소와 핵산이 화학제나 방사선 등의 유해물질에 노출이 되면 분자간 결합이 일어나고, 특히 elastin이나 collagen이 단백분자 간의 가교결합증가를 일으켜 거대분자가 형성됨으로써 세포의 기능장애를 일으키며 DNA쇄 및 DNA 단백결합으로도 가교결합이 증가된다는 설이다.

9. **유해산소설** (**유리기설**, free radical theory)(6, 13)

현재까지 나온 노화기전설 중 가장 많이 거론되는 학설로서 지방, 단백질, 함수탄소와 원소(element) 등은 자유전자(free electron)를 산생하고 이것이 다른 분자들과 결합하여 세포구조를 변화시킨다는 학설이고 세포내의 산화효소에 의하여 촉매되는 분자 O_2의 환원반응에서 유리기 HO^-, HO^{2-} 등이 발생하며 세포성분들과 임의로 반응하여 산화체 또는 과산화물을 형성한다고 하는 것이다. 노령화가 많이 진행될수록 이 유해 자유분자단의 유리기가 세포내에 많이 축적이 되어 세포장애를 일으키고 나아가서 노화를 촉진하게 된다고 한다(14).

10. **면역학설** (immunologic theory)(14, 15)

노화로 인한 T 및 B 세포의 장애는 신체자체조절에 대한 능력을 상실하게 되고 면역감시기구의 장애로 정상 및 노화세포를 타인세포(foreign cell)로 인식하여 자가항체를 만들게 되어 결국 자가면역질환을 일으키며 면역세포 특히 세포독성 T 세포와 NK 세포 등의 T 세포의 감소로 면역력이 떨어져서 감염이나 암의 발생이 증가한다. 최근의 보고에 의하면 비특이적 면역반응 즉, innate immunity는 다소 증강된다고 한다(16). 면역기구의 변화는 분류상 개체수준으로 보는 경향이 있다.

11. **기타**(17-26)

최근에는 미토콘드리아설(mitochondria theory)와 텔로메어학설(telomere theory)에 대한 관심이 많아지고 있으나 단일학설로서는 아직도 요원한 실정이다. 그러나 극히 최근의 인간 게놈지도가 완전하게 밝혀진 상황하에서 수명유전자설(life-span gene)과 같은 단일 수명유전자가 증명이 될 것으로 기대를 건다.

미토콘드리아설에 있어서는 Wallace(17)가 최근에 미토콘드리아의 손상이 노화와 변성질환(degenerative disease)에 역할을 한다고 하였고, 미토콘드리아의 DNA 돌연변이가 노화와 유사한 치매, 당뇨병, 안 질환 및 심장질환 등을 일으킨다고 하였다. 텔로메어설은 사람이 태어날 때에는 긴 텔로메어를 가지고 태어나나 노화와 더불어 짧아진다는 것이다(18). 조로증(premature aging syndrome)은 DNA 수복의 부전과 관계가 있다고 보는 Xeroderma pigmentosum 및 Cockayne syndrome 등과 RecQ DNA helicase 결손과 관계가 있다고 보는 Werner syndrome(WB), Bloom syndrome 및 Rothmund-Thomson sydrome (RTS)을 들 수 있다(18).

이 이외에도 생물시계와 관계가 있다고 생각되는 생체조절기구 장애설이 있으며 이것은 중추신경과 내분비계 조절장애를 일으키는 것으로 homeostasis가 깨어져서 homeostenosis로 된다는 설이며, 생활속도설(rate of living theory)은 태어날 때 받았던 일정양의 생활물질이 노화에 따라 소모가 되면 사망한다는 설로서 대사율이 낮은 동물이 오래 산다는 사실과 일치되어 지지를 얻고 있으며, 스트레스설(stress theory)은 평생 받아 온 스트레스 결과의 직접 또는 과거에 경험한 여러 가지 질병이나 장애의 총화라고 보는 것이다. 실질세포수 감소설은 일본의 타우치가 연구한 간세포(stem cell)의 재생감소에 기인하는 것이다.

노화의 예방

새 천년에 접어들면서 앞으로의 노화에 대한 연구에 의하여 2035년에는 인간의 평균수명이 135세가 된다고 한다고 추정하였다. 현재까지 불로장수의 꿈을 달성하기 위하여 많은 연구와 노력을 하고 있으나 노화의 기전이 아직 완전히 규명이 되지 못하고 있는 상태에서 노화의 예방 내지 방지는 용이한 일은 아니다. 최근 Weksler-김 등(26)의 공동연구에 의한 면역학적인 노화번복 시도는 매우 고무적인 연구가 되고 있다. 현재 의학의 진보에 따른 상식적인 방법으로서 많은 속설이 있지만 가장 많이 연구되고 있고 가능성이 크다고 하는 노화방지의 이론은 유리기설을 바탕으로 한 항산화법이 가장 보편적이라고 생각된다. 예를 들면 임상병리학적 검사로서 Randox사의 혈중 총산화능(total anti-oxidant capacity)검사가 개발되어 있고 또 항산화저밀도지단백항체와 지질과산화검사 등을 실시할 수 있게 되어 항노화의 시대에 들어 왔다고 할 수 있다. 그러나 노화기전에는 여러 가지 복합적이고 통합적인 인자가 많기 때문에 결코 쉬운 일은 아니며 앞으로는 분자생물유전학적인 조정에 의한

방법이 각광을 받을 것으로 생각된다. 노화의 억제는 인간의 본능적인 염원이며 불로장수의 꿈을 실현하기 위하여 많은 노력을 해 왔다. 그 동안 인간의 수명이 과거에 비하여 현저하게 연장되어 인위적인 수명연장의 가능성을 추정하기에 이르렀고 많은 연구가 전 세계적으로 이루어지고 있다(19-26).

지금까지의 경험으로 오늘날의 현저한 수명연장은 무엇보다도 현대의학의 눈부신 발전의 결과라고 할 수 있으며 경제적인 향상이 큰 역할을 하였다고 본다.

노화의 예방 내지 억제 또는 역전을 시키기 위하여 다음과 같은 이론을 제시할 수가 있다.

1. 기본

건강증진을 위한 노력으로서 평소의 생활 중 계획적인 건강관리가 중요하며, 여기에는 영양, 운동과 휴식 이 세 가지는 필수이고 정기건강진단, 즉 검진을 정기적으로 받아야 하며 질병이 발생하였을 때에는 과학적인 진단과 치료가 가능한 양방 병·의원을 찾아가는 습관이 중요하며, 특히 귀중한 생명 때문에 시간을 다투는 응급시에는 절대적이다. 건전한 생활을 도모하며 항상 즐거운 마음을 가지도록 노력하고 적극적인 사고방식이 중요하다고 할 수 있다.

2. 이론적인 측면

노화의 기전을 알고 근본적인 예방, 억제 및 치료에 대한 방법을 모색한다. 지금까지 가장 많은 지지를 받고 있는 학설로서 활성산소설을 근거로 한 노화억제법으로는 항산화법(anti-oxidant therapy)이 많이 이용되고 있다. 항산화제로는 비타민 E (토코페롤)와 비타민 C가 많이 사용되며, 최근에는 메라토닌, DHEA, superoxide dismutase (SOD) 및 자연항산화제로 보는 인삼 등을 들 수 있다. 그러나 이론적으로 가장 확실한 방법은 식이제한이며, 이것은 Caenorhabditis elegans에서 노화를 조절하는 daf-2 유전자가 보고된 바가 있고 우연히도 이 유전자가 인간의 인슐린 수용체 유전자와 유사성이 밝혀져서 포도당의 대사가 노화에 관련이 있다고 하며 칼로리 제한이 수명연장과 관계가 있다는 것을 알 수 있다.

최근에 Weksler 등은 T 세포 산물인 TCP-17과 IL-16으로 마우스의 면역글로불린 VDJ 유전자 결손을 회복시키는 실험에서 가능성을 보여 앞으로 노화의 예방, 억제 및 치료가 가능할 것으로 보며 더욱 인간게놈지도의 완성으로 수명유전자가 발견이 되면 근본적인 노화의 치료가 가능한 때가 멀지 않다고 본다.

결 론

노화의 기전으로 아직 정설은 없으나 많은 연구로 많은 노화학설들이 보고가 되어 있고, 최근에 면역학적인 측면에서 특이적 면역반응의 감소와 면역글로불린 유전자 VDJ rearrangement 장애 이외에 비특이적인 면역반응으로 innate immunity는 다소 강화되는 보고도 있어서 자연면역을 강화하는 연구가 전망된다. 이들 학설의 분류도 아직 통일이 된 것은 없으며 따라서 현재 가장 많이 연구가 된 활성산소설을 중심으로 노화에 대한 예방, 억제 및 치료를 시도하고 있다. 그러나 가장 확실시되는 억제법으로는 식이 제한법이 이론적으로 지지를 받고 있어서 가장 실용적이라고 생각된다.

다행히 극히 최근에 TCP-17 및 IL-16과 같은 물질로서 노화를 근본적으로 억제할 수 있는 방법이 보고되고 있어 매우 희망적이고 또 인간게놈의 지도완성 보고는 놀라운 일이며 수명 유전자의 발견이 예측되므로 인간의 소원이 이루어 질 것을 기대하여 본다.

참 고 문 헌

1. Pawelec G, Solana R : Immunosenescence. Immunol Today 18;514-516, 1997
2. Skulachev VP : Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living system ; Biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis. Biochemistry (Moscow) 62;1191-1399, 1997
3. Strehler BL, Mark DD, Mildva AS, Gee MV : The relationship between the amount of age pigment and age. J Gerontol 14;430-438, 1959
4. Evans JG : The aging-disease dichotomy is alive, but is it well? J Amer Geriatrics 41;1272-1273, 1993
5. Hayflick L : The cell Biology of human aging. New Eng J Med 295;1302-1309, 1976
6. Lueckenotte AG : Gerontologic Nursing, 1st ed, p23-29, Mosby, 1996
7. Orgel LE : The maintenance of the accuracy of protein synthesis and it's relevance of to aging. Proc Natl Acad Sci 49;517-521, 1963
8. Szilard L : On the nature of the aging process. Proc

Natl Acad Sci 45;30-45, 1959

9. Hayflick L, Moorhead PS : The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 25;585-591, 1961
10. Ebersole P, Hess P : Toward healthy aging ; human needs and nursing response. 4th ed, p25-26, Mosby, 1994
11. Carell A, Ebeling AH : Antagonistic activity and growth inhibiting principles in serum. J Exp Med 37;653-659, 1923
12. Hayflick L : Why do live so long? Geriatrics 43;77-88, 1988
13. Harman D : Aging ; A theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 11;298-300, 1956
14. Weksler ME, Siskind GW : The cellular basis of immune senescence. Monogr Dev Biol 17;110-121, 1984
15. Miller RA : The aging immune system ; primer and prospectus. Immunol Rev 160;9-8, 1996
16. Claudio F, Massimiliano B, Silvana V : Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. Vaccine 18; 1717-1720, 2000
17. Wallace DC : Mitochondrial diseases in man and mouse. Science 283;1482-1488, 1999
18. Kraemer KH : Theories of aging still in their infancy. Molecul Med Today 6;106-107, 2000
19. Yang SY, Ahn BW : Oxidative damage of macromolecules by free radicals in aging. The 8th KNUH & 2nd Inn'l Aging Symposium. 17;41, 2000
20. Chung MH, Kasai H, Nishimura S, and Yu BP : Protection of DNA damage by dietary restriction. Free Radical Biol and Med p523-529, 1992
21. Shen S, Kim J, Weksler ME : Effect of age on thymic development. T cell immunity and helper T cell function. Rev Physiol Biochem and Pharmacol 139;123-139, 1999
22. Khokhlov AN : Aging of organism and aging of cells are the conceptions comparable? In : Biological mechanism of aging. IV int'l symposium. Abstract(May p24-27, 2000). Khalkov (in Russian), 2000
23. Kirman I, Zhao K, Wang Y, Szabo P, Telford W, Weksler ME : Increased apoptosis of bone marrow pre-B cells in old mice associated with their low number. Int'l Immunol 10;1385-1392, 1998
24. Matsuo M : Recent topics over ageing and geriatrics. Ageing and Disease 12;19-24, 1999
25. Katada T : Novel signal transduction pathways mediated through GTP-binding proteins ; The eRF3/GSPT family involved in the regulation of translation termination and mRNA degradation. The 8th KNUH Int'l Symposium & 2nd Int'l Aging Symposium 17;35-37, 2000
26. Kim JS, Lee WK, Suh JS, Song KE, Lee JW, Lee NY, Szabo P, Weksler ME : General view of aging by immunologic approach. The 8th KNUH Int'l Symposium & 2nd Int'l Aging Symposium 17;11-18, 2000